

# 特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第 12 条、法施行規則第 56 条)

[PCT36 条及び PCT 規則 70]

REC'D 16 JUN 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 P03-0030PCT	今後の手続きについては、様式 PCT/IPEA/416 を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP2004/004190	国際出願日 (日.月.年) 25.03.2004	優先日 (日.月.年) 26.03.2003	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. <sup>7</sup> C12N 15/12, C07K 14/435, A61K 38/08, A61K 38/10, A61P 9/00			
出願人 (氏名又は名称) <b>株式会社ファルマデザイン</b>			

- この報告書は、PCT35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。  
法施行規則第 57 条 (PCT36 条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
  - ☒ 附属書類は全部で 4 ページである。
    - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT 規則 70.16 及び実施細則第 607 号参照)
    - ☐ 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
  - ☒ 電子媒体は全部で フレキシブルディスク 1 枚 (電子媒体の種類、数を示す)。  
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するデータを含む。(実施細則第 802 号参照)
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 第 II 欄 優先権
  - ☐ 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 第 IV 欄 発明の単一性の欠如
  - ☒ 第 V 欄 PCT35 条 (2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ 第 VI 欄 ある種の引用文献
  - ☐ 第 VII 欄 国際出願の不備
  - ☒ 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 26.01.2005	国際予備審査報告を作成した日 19.05.2005		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) <b>齊藤 真由美</b>	4B	8931
	電話番号 03-3581-1101 内線	3448	

様式 PCT/IPEA/409 (表紙) (2004 年 1 月)

## 第 I 欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、\_\_\_\_\_ 語による翻訳文を基礎とした。  
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査  
☐ PCT規則12.4にいう国際公開  
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1, 2, 5-23 ページ、出願時に提出されたもの  
第 3, 3/1, 4 ページ\*, 26.01.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの  
第 \_\_\_\_\_ ページ\*, \_\_\_\_\_ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 7-10 項、出願時に提出されたもの  
第 \_\_\_\_\_ 項\*, PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
第 1-6 項\*, 26.01.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの  
第 \_\_\_\_\_ 項\*, \_\_\_\_\_ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1/11-11/11 ページ、出願時に提出されたもの  
第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*, \_\_\_\_\_ 付けで国際予備審査機関が受理したもの  
第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*, \_\_\_\_\_ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

\* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

文献1 : **The Journal of General Physiology, Vol.115, No.5, (2000), p.583-598**

文献2 : **WO 01/76618 A1, (Univ. New York State Res. Found.), 2001.10.18**

文献3 : **Nature. Vol.409, No.6816, (2001), p.35-36.**

請求の範囲 1-10 に記載された発明は、国際調査報告に記載された上記文献 1-3 の何れにも記載されておらず、新規性及び進歩性を有する。

## 第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

### 1. 請求の範囲 3 に係る発明について：

請求の範囲 3 に記載のポリペプチドは、配列番号 1 又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列において、「1 若しくは数個のアミノ酸配列が欠失、置換、挿入もしくは付加されたアミノ酸配列」からなり、分子内ジスルフィド結合を形成し、かつ機械刺激感受性チャネル阻害活性を有するポリペプチド（又はその塩）である。

ここで、配列番号 1 又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列のアミノ酸数は、配列番号 1 が 10 アミノ酸、配列番号 2 が 8 個である。これらの配列中、任意の位置のアミノ酸を欠失したり、任意の位置のアミノ酸を約 20 種類存在するアミノ酸中任意のアミノ酸で置換したり、又は任意の位置に任意のアミノ酸を挿入・付加すると、機械刺激感受性チャネル阻害活性という活性の有無を考えず、分子内ジスルフィド結合を形成するという構造をとるアミノ酸配列を考える場合、アミノ酸配列の組み合わせとしては無数の種類のアミノ酸配列が存在し得る（最終的に分子内ジスルフィド結合を形成していれば良いのであるから、配列番号 1 又は 2 の Cys は自由に置換等されても良く、最終的に分子内ジスルフィド結合が形成されるよう任意の位置に 2 個の Cys が存在しさえすれば良いのである故）。

その無数の種類のアミノ酸配列の中から、機械刺激感受性チャネル阻害活性を有するものを選択するには、本願出願当時の技術常識を勘案しても、当業者といえども相当なスクリーニングを要し、過度な実験を要したものと認める。

したがって、発明の詳細な説明は、当業者が請求項 3 に係る発明の実施をすることができる程度に明確かつ十分に、記載されているとは認められない。

### 2. 請求の範囲 9、10 に係る発明について：

請求の範囲 9、10 に係る発明には、請求の範囲 3 に記載のポリペプチドを含有する阻害剤又は治療剤が含まれている。

そうすると、請求の範囲 3 に記載のポリペプチドは、上記 1. で述べた理由があることから、請求の範囲 3 に記載のポリペプチドを含有する阻害剤又は治療剤を含む請求の範囲 9、10 に係る発明についても、上記同じ理由が存在する。

## 配列表に関する補充欄

## 第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表  
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面  
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる  
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された  
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された  
☐ \_\_\_\_\_ 付で、この国際予備審査機関が補正\*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

## 3. 補足意見：

\*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに “superseded” と記入されることがある。

本発明では、GsMtx-4 のファーマコフォア（活性に必要最低限の空間構造）を同定し、ファーマコフォア情報に基づいて機械刺激感受性チャネルの活性を特異的に阻害する新規ポリペプチドを設計し、このようなポリペプチドを含む心房細動の治療剤などを提供することを目的とする。

5

#### 発明の開示

上記課題は、下記の発明により解決される。

10 [1] 本発明の第1の実施形態に係る発明は、「配列番号1、又は配列番号2で表されるアミノ酸配列からなり、配列番号1又は配列番号2中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩」である。これらのポリペプチドは、本明細書の実施例で確認されたとおり、機会刺激感受性チャネル阻害活性を有するポリペプチドであり、GsMtx-4 のファーマコフォアを構成するポリペプチドであると考えられる。これらのポリペプチドは、心房細動  
15 の治療などに有用である。

[2] 本発明の第2の実施形態に係る発明は、「配列番号1、又は配列番号2で表されるアミノ酸配列を含み、配列番号4で表されるアミノ酸配列からなるものではなく、配列番号1又は配列番号2で表されるアミノ酸配列中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩」である。  
20

[3] 本発明の第3の実施形態に係る発明は、「配列番号1、又は配列番号2で表されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換、挿入もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、分子内ジスルフィド結合を形成し、かつ機械刺激感受性チャネル阻害活性を有するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩」である。  
25

[4] 本発明の第4の実施形態に係る発明は、「前記「配列番号1、又は配列番号2で表されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換、挿入もしくは付加されたアミノ酸配列」が、配列番号16又は配列番号17で表されるアミノ酸配列である請求項3に記載のポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩」である。  
30

〔５〕 本発明の第５の実施形態に係る発明は、「配列番号１６、又は配列番号１７で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩」である。これらのポリペプチドは、本発明の明細書の

実施例で確認されたとおり、機械刺激感受性チャネル阻害活性を有するポリペプチドである。これらのポリペプチドは、心房細動の治療などに有用である。

- 5 [6] 本発明の第6の実施形態に係る発明は、「上記[1]に記載の「配列番号1、又は配列番号2で表されるアミノ酸配列からなり、配列番号1、又は配列番号2中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド」が配列番号2で表されるアミノ酸配列であるポリペプチド、上記[3]に記載のポリペプチド、又は上記[5]に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチド」である。

[7] 本発明の第7の実施形態に係る発明は、「上記[6]に記載のポリヌクレオチドを含有する組換えベクター」である。

[8] 本発明の第8の実施形態に係る発明は、「上記[7]に記載の組換えベクターで形質転換させた形質転換体」である。

- 15 [9] 本発明の第9の実施形態に係る発明は、「上記[1]～上記[5]のいずれか1項に記載のポリペプチド、又は当該ポリペプチドの塩のうちいずれか1つ以上を含有する機械刺激感受性チャネル阻害剤」である。この阻害剤は、機械刺激感受性チャネルの活性を特異的に阻害するので、機械刺激感受性チャネルの研究などに有効に用いられる。

- 20 [10] 本発明の第10の実施形態に係る発明は、「上記[1]～上記[5]のいずれか1項に記載のポリペプチド、又は当該ポリペプチドの塩のうちいずれか1つ以上を含有する心房細動の治療剤」である。これらのポリペプチドは、本明細書の実施例で、その機能が確認されたとおり、機械刺激感受性チャネル阻害活性を有する。したがって、この治療剤は、  
25 心房細動の治療に有効に用いることができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、GsMTx-4と相同性の高い10の候補マルチプルアライメントの結果を示す図である。

- 30 図2は、1QK6とGsMTx-4とのアライメントの結果を示す。



## 請求の範囲

1. (補正後) 配列番号 1、又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなり、配列番号 1 又は配列番号 2 中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩。
2. (補正後) 配列番号 1、又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列を含み、配列番号 4 で表されるアミノ酸配列からなるものではなく、配列番号 1 又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩。
3. (補正後) 配列番号 1、又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換、挿入もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、分子内ジスルフィド結合を形成し、かつ機械刺激感受性チャネル阻害活性を有するポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩。
4. (補正後) 前記「配列番号 1、又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換、挿入もしくは付加されたアミノ酸配列」が、配列番号 1 6 又は配列番号 1 7 で表されるアミノ酸配列である請求項 3 に記載のポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩。
5. (補正後) 配列番号 1 6、又は配列番号 1 7 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド又は当該ポリペプチドの塩。
6. (補正後) 請求項 1 に記載の「配列番号 1、又は配列番号 2 で表されるアミノ酸配列からなり、配列番号 1、又は配列番号 2 中の二つのシステイン間で分子内ジスルフィド結合を形成するポリペプチド」が配列番号 2 で表されるアミノ酸配列であるポリペプチド、請求項 3 に記載のポリペプチド、又は請求項 5 に記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチド。
7. 請求項 6 に記載のポリヌクレオチドを含有する組換えベクター。
8. 請求項 7 に記載の組換えベクターで形質転換させた形質転換体。
9. 請求項 1 ～請求項 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、又は当該ポリペプチドの塩のうちいずれか 1 つ以上を含有する機械刺激感受性チャネル阻害剤。
10. 請求項 1 ～請求項 5 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、又は当該ポリペプチドの塩のうちいずれか 1 つ以上を含有する心房細動の治療剤。